

BT

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-20362

(P2002-20362A)

(43)公開日 平成14年1月23日(2002.1.23)

(51)Int.Cl.
 C 07 C 307/02
 A 61 K 31/255
 A 61 P 5/32
 15/00
 35/00

識別記号

F I
 C 07 C 307/02
 A 61 K 31/255
 A 61 P 5/32
 15/00
 35/00

コード(参考)
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

審査請求 本詰求 国求項の数3 善面 (全14面)

(21)出願番号 特願2000-245314(P2000-245314)

(22)出願日 平成12年7月6日(2000.7.6)

(71)出願人 300003329
 日本オルガノン株式会社
 大阪府大阪市都島区友渕町一丁目5番30号

(72)発明者 神保 吉教
 北海道旭川市4区1条3丁目7番地の2ク
 レスト春光302号

(72)発明者 宮坂 知弘
 大阪府大阪市都島区都島南通二丁目12番2
 -609号

(72)発明者 非上 喜雅
 大阪府大阪市都島区友渕町一丁目5番6-
 1317号

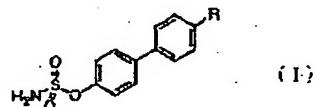
最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規ビフェニル誘導体

(57)【要約】

【構成】次式(1)

【化1】



(式中Rは、-COOH) -CONR' R²、-CON
 R' OCH₂ C₆H₅、-COR²または-C(OH)
 R' R²を表し、R'は、水素原子または置換基を有す
 ることがあるアルキル基を表し、R²は、置換基を有す
 ることがあるアルキル基を表す。)で示されるビフェニ
 ル誘導体。

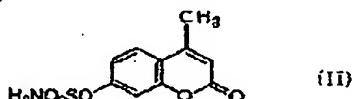
【効果】ビフェニル誘導体(1)はステロイドスルファ
 ターを阻害剤として、エストロン依存性疾患、例えば乳
 癌、子宮内膜症、子宮内膜症および子宮筋腫などに効果
 を示す。

* R' OCH₂ C₆H₅、-COR² または-C(OH)
R' R² を表し、R' は、水素原子または置換基を有することもあるアルキル基を表し、R² は、置換基を有することもあるアルキル基を表す。) で示される新規ビフェニル誘導体に関する。

【従来の技術】乳癌、子宮内膜癌、子宮内膜症および子宮筋腫などは、エストロゲン依存性疾患として知られており、これらの組織中のエストロゲン濃度を低下させることおよびエストロゲン作用を抑制することがこれら疾

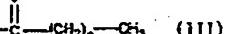
病の治療に有用であると考えられている。そのため、エストロゲンの産生を抑制する目的で、ステロイドスルファターゼ(EC 3.1.6.2)の阻害剤が注目され、リード(Reed)等により担々検討が行われている。例えば、USP 5,556,847には、エストロン-3-O-スルファート(EMATE)などのスルファメート誘導体が、ステロイドスルファターゼ阻害剤として有用であることが開示されている。また、WO 97/30041には、下式(I)で示される化合物(COUMATE)などのスルファメート誘導体が知られており。

【化3】



また、WO 97/06793には、下式(III)が、

【化4】



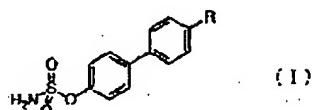
4位が好ましい。特に好ましい置換アルキル基としては、4-1-ブチルベンジル基が挙げられる。また、前記式(I)において、立体異性体が存在するが、これらの立体異性体およびこれらの混合物も本発明の化合物に包含される。また、本発明のビフェニル誘導体の具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

- 4'-アセチルビフェニル-4-イルスルファメート
- 4'-[2-(4-1-ブチルフェニル)-アセチル]-ビフェニル-4-イルスルファメート
- 4'-(n-ペントノイル)-ビフェニル-4-イルスルファメート
- 4'-(n-ヘプタノイル)-ビフェニル-4-イルスルファメート
- 4'-(エチルカルバモイル)-ビフェニル-4-イルスルファメート
- 4'-(オクチルカルバモイル)-ビフェニル-4-イルスルファメート
- 4'-[2-(フェニルカルバモイル)]-ビフェニル-4-イルスルファメート
- 4'-[4-(1-ブチルベンジルカルバモイル)]-ビフェニル-4-イルスルファメート

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下式(I)。

【化1】



(式中Rは、-COOH、-CONR' R²、-CON* R' OCH₂ C₆H₅、-COR² または-C(OH) R' R² を表し、R' は、水素原子または置換基を有することもあるアルキル基を表し、R² は、置換基を有することもあるアルキル基を表す。) で示されるビフェニル誘導体。

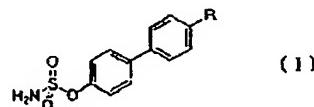
【請求項2】 Rが-CONR' R² または-COR² である請求項1に記載のビフェニル誘導体。

【請求項3】 R² が4-1-ブチルベンジル基である請求項2に記載のビフェニル誘導体。

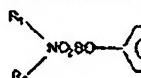
【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】本発明は新規ビフェニル誘導体に関する。更に詳しくは、ステロイドスルファターゼ阻害剤として有用な次式(I)

【化2】



(式中Rは、-COOH、-CONR' R²、-CON*



ステロイドスルファターゼ阻害剤として有用であることが開示されている。しかし、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有するビフェニル誘導体については、全く知られていない。

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、ステロイドスルファターゼ阻害剤として有用な新規な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】本発明者等は担々検討を重ねた結果、前記式(I)で示される新規ビフェニル誘導体が、上記の目的に適うことを見い出して本発明を完成させた。

【発明の実施の形態】前記式(I)においてR' R² のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、オクチル基などの直鎖アルキル基が挙げられ、これらアルキル基は直鎖置換基を有していても良い。置換アルキル基の置換基としては、例えば低級アルキル基で置換されていてもよい。フェニル基が挙げられる。ここでいう低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、1-ブチル基などが挙げられる。置換位置としては

フェニル-4-イルスルファメート

4' - (4-チーブチルフェニルカルバモイル) - ピフェニル-4-イルスルファメート

4' - (ベンジルオキシカルバモイル) - ピフェニル-4-イルスルファメート

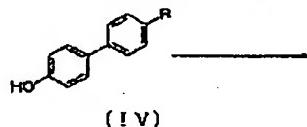
4' - (ベンジルメチルカルバモイル) - ピフェニル-4-イルスルファメート

4' - [(4-チーブチルベンジル) メチルカルバモイル] - ピフェニル-4-イルスルファメート

4' - (ベンジルブチルカルバモイル) - ピフェニル-4-イルスルファメート

4' - [(4-チーブチルベンジル) オクチルカルバモイル] - ピフェニル-4-イルスルファメート

4' - (スルファモイルオキシ) - ピフェニル-4-カ*



*ルボン酸

4' - (1RS-ヒドロキシエチル) - ピフェニル-4-イルスルファメート

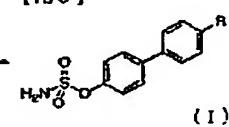
4' - [2-(4-チーブチルフェニル)-1RS-ヒドロキシエチル] - ピフェニル-4-イルスルファメート

4' - [2-(4-チーブチルフェニル)-1RS-ヒドロキシ-1-メチルエチル] - ピフェニル-4-イルスルファメート

本発明のピフェニル誘導体は、以下のA法、B法のいずれかの方法によって製造できる。

[A法] 本発明のピフェニル誘導体(I)で示される化合物は以下の方法によって製造することができる。

[化5]



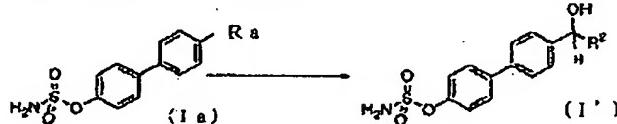
(式中、Rは前記に同じ。)

本発明化合物(I)は、N,N-ジメチルホルムアミド中、化合物(IV)と水素化ナトリウムとを5~50℃で20分~24時間搅拌した後、0℃~30℃で、スルファモイルクロライドを添加し、0~5~24時間反応させることにより製造することができる。水素化ナトリウムは、化合物(IV)に対して通常1~1.5当量使

2※用される。また、スルファモイルクロライドは、化合物(IV)に対して通常1~5当量使用される。

[B法] また、本発明のピフェニル誘導体(I)のうち、Rが-COR²で表される化合物(I')は、以下の方針によっても製造することができる。

[化6]



(式中、Raは-COR²を表し、R²は前記に同じ。)

本発明化合物(I')は、A法で得られた化合物(I)のうち、Rが-COR²で表されるものをメタノール、エタノールなどの低級アルコール、水もしくはこれらの混合溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムと0℃~30℃で、0~5~24時間反応させることにより製造することができる。水素化ホウ素ナトリウムは、化合物(I'a)に対して通常1~5当量使用される。上記A法、B法により得られる本発明化合物(I')は、必要に応じて、含水アルコールなどの含水溶媒から再結晶することによりそれら化合物の水和物に導くことができる。光学活性な本発明の化合物(I)は、上記製造法によって得られる化合物(I)の立体異性体混合物から富集に従って分離精製することにより得ることができる。

[発明の効果] 本発明化合物はステロイドスルファターゼによるエストロン硫酸(E1S)からエストロン(E1)への変換を強く阻害する(後記試験例1参照)。従って、本発明化合物は、ステロイドスルファターゼを阻害

剤として、エストロン依存性疾患、例えば乳癌、子宮内膜癌、子宮内膜症および子宮筋腫などに効果を示す。

試験例1

ステロイドスルファターゼ阻害活性の測定:

(1) 試験化合物: 実施例2、7、8、10の化合物

(2) 試験方法: 試験化合物のステロイドスルファターゼ阻害活性の測定は、試験化合物存在下で、ヒト胎盤由来の精製ステロイドスルファターゼによるE1SからE1への変換がどの程度阻害されるかを測定することにより実施した(ヒト胎盤由来のステロイドスルファターゼは、E1Sおよびデヒドロエピアンドロステロン硫酸の両方を加水分解することが報告されている)。試験化合物は、ジメチルスルフィキシドにより1.0 mMの濃度に溶解した。これを反応緩衝液(0.1% Br*i*j-35)を含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)にて1.20 μMの濃度に希釈した。更に、希釈緩衝液(0.1% Br*i*j-35, 1.2%ジメチルスルフィキシドを含む)を50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)にて適宜希釈して試験化合物溶液を調製した。この試験化合物溶液5

0 μLに反応後溶液にて調製した40 μMのE1S溶液100 μLとスズキ(Suzuki)等の方法[Purification and Properties of Steroid Sulfatase from Human Placenta, Endocrinol Jpn. 39:93-101. (1992)]によりヒト胎盤より精製し反応緩衝液にて0.2 μg/mLに調製したステロイドスルファターゼ溶液50 μLを混合し、37°Cにて60分間反応させた。反応終了後、100°C、1分間の加熱処理にてステロイドスルファターゼを失活させ、3,000回転、5分間遠心分離した上清を測定試料とした。阻害活性は、測定試料をキャビラリー電気泳動法にて分析し、反応により生成されたE1のピーク面積から評価した。即ち、被験化合物溶液の代わりに希釈緩衝液を用いて同様に処理して得られた測定用試料(コントロール測定試料)のピーク面積と、各濃度の被験化合物溶液を用いた場合のピーク面積を求め、次式により各々の阻害%を算出した。更に、被験化合物の濃度と、阻害%からプロピット法にて50%阻害濃度($I_{C_{50}}$)を算出した。

16

*29

被験化合物の阻害活性

被験化合物	$I_{C_{50}} (\mu M)$
実施例2	3.6
実施例7	4.8
実施例8	2.6
実施例10	3.4

表1に示される通り、本発明化合物は、ステロイドスルファターゼによるE1SからE1への変換を阻害した。

【実施例】以下に、実施例および参考例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

30 実施例2

4'-アセチルビフェニル-4-イル スルファメート
1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-エタノン(参考例1参照)100 mgのN,N-ジメチルホルムアミド2 mLに、60%水素化ナトリウム(油性)20 mLを加え20分間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド110 mgを加え1.5時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製(展開液:クロロホルム:アセトン=100:16)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、4'-アセチルビフェニル-4-イルスルファメートの結晶3.8 mgを得た。

m.p. 184.0-184.5°C

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 2.60(3H, s), 7.38(2H, m), 7.84(4H, m), 8.03(2H, m), 8.05(2H, s).

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

* 【数1】阻害% = $(1 - S/C) \times 100$

S : 被験化合物測定試料のピーク面積

C : コントロール測定試料のピーク面積

キャビラリー電気泳動法は、次に示す方法により実施した。即ち、泳動装置にベックマン社P/ACE 5010を、キャビラリーは内径50 μm、全長37 cmのものを、泳動緩衝液は20 mM-T-シクロデキストリン、50 mMデシル硫酸ナトリウムを含む10 mMのホウ酸緩衝液(pH 9.0)を用い、試料注入後25 kV、

2.5分間の泳動を行った。試料注入は5秒間の圧力注入にて行い、検出は200 nmの紫外外部吸収にて行った。なお、試料注入前に、0.1 N水酸化ナトリウムにて1分間のキャビラリー洗浄、泳動緩衝液による1分間のキャビラリー平衡化を行った。測定試料には、分析前に試料量20 μLあたり5 μLの40 mM-T-シクロデキストリン/0.1 Mホウ酸緩衝液(pH 9.0)を添加した。

(2) 試験結果結果は、表1に示した。

【表1】

計算値(%) : C, 57.72; H, 4.50; N,

4.81

分析値(%) : C, 57.61; H, 4.45; N,

4.74

実施例2

4'-(2-(4-1-ブチルフェニル)-アセチル)

-ビフェニル-4-イルスルファメート

2-(4-1-ブチルフェニル)-1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-エタノン(参考例5参照)0.62 gのN,N-ジメチルホルムアミド20 mL溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)86 mgを加え30分間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド0.415 gを加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶し、4'-(2-(4-1-ブチルフェニル)-アセチル)-ビフェニル-4-イルスルファメートの結晶0.39 gを得た。

m.p. 163-164°C

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.26(9H, s), 4.37(2H, s), 7.21(2H,

m). 7. 37 (4H, m), 7. 84 (4H, m),
8. 12 (4H, m).

実施例3

4' - (n-ペントノイル) - ピフェニル-4-イル
スルファメート

1-(4'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-ペントン-1-オノン(参考例6参照)0.5gのN,N-ジメチルホルムアミド5mLに溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)87mgを加え1時間搅拌した。さらに氷冷下スルファモイルクロリド570mgを加え、室温で18時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトで精製(溶出液:クロロホルム:メタノール=99:1)し、得られた結晶をメタノールから再結晶し、4' - (n-ペントノイル) - ピフェニル-4-イル スルファメートの結晶0.37gを得た。

m. p. 172-174°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0. 92 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 38 (2H, m), 1. 62 (2H, m), 3. 05 (2H, t, J = 6 Hz), 7. 40 (2H, m), 7. 83 (4H, m), 8. 05 (4H, m). 元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値(%) : C, 61. 24; H, 5. 74; N, 4. 20

分析値(%) : C, 61. 38; H, 5. 83; N, 4. 29

実施例4

4' - (n-ヘプタノイル) - ピフェニル-4-イル
スルファメート

1-(4'-ヒドロキシピフェニル-4-イル)-ヘプタン-1-オノン(参考例7参照)0.6gのN,N-ジメチルホルムアミド10mLに溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)102mgを加え1時間搅拌した。さらに氷冷下スルファモイルクロリド0.5gを加え、室温で20時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトで精製(溶出液:クロロホルム:メタノール=99:1)し、4' - (n-ペントノイル) - ピフェニル-4-イル スルファメートの結晶0.37gを得た。

m. p. 172-174°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0. 87 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 2-1. 5 (6H, m), 1. 62 (2H, m), 3. 04 (2H, t, J = 7. 2 Hz), 7. 40 (2H, m), 7. 84 (4H, m), 8. 07 (4H, m).

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値(%) : C, 63. 13; H, 6. 41; N, 3. 88

分析値(%) : C, 63. 38; H, 6. 56; N, 3. 85

実施例5

4' - (エチルカルバモイル) - ピフェニル-4-イル
スルファメート

4'-ヒドロキシピフェニル-4-カルボン酸エチルアミド(参考例8参照)0.3gのN,N-ジメチルホルムアミド10mLに、60%水素化ナトリウム(油性)105mgを加え30分間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド520mgを加え、室温で17時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶し、4' - (エチルカルバモイル) - ピフェニル-4-イル スルファメートの結晶125mgを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 13 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 3. 29 (2H, m), 7. 37 (2H, m), 7. 78 (4H, m), 7. 94 (4H, m), 8. 49 (3H, t, J = 5. 9 Hz).

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値(%) : C, 56. 24; H, 5. 03; N, 8. 74

分析値(%) : C, 56. 22; H, 5. 04; N, 8. 67

実施例6

4' - (オクチルカルバモイル) - ピフェニル-4-イル
スルファメート

4'-ヒドロキシピフェニル-4-カルボン酸オクチルアミド(参考例9参照)0.5gのN,N-ジメチルホルムアミド5mLに溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)70mgを加え1時間搅拌した。さらに氷冷下スルファモイルクロリド445mgを加え、室温で18時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム:メタノール=95:5)し、4' - (オクチルカルバモイル) - ピフェニル-4-イル スルファメート0.34gを得た。

m. p. 212-214°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0. 86 (3H, t, J = 6. 9 Hz), 1. 27 (10H, m), 1. 52 (2H, m), 3. 25 (2H, t, J = 6. 9 Hz), 7. 40 (2H, m), 7. 80 (4H, m), 7. 93 (2H, m), 8. 04 (2H, s),

9
 8. 42 (1H, d, J=5. 4Hz).
 元素分析 (C₂, H₂, N, O, Sとして)
 計算値 (%) : C, 62. 35; H, 6. 98; N,
 6. 93.
 分析値 (%) : C, 62. 08; H, 7. 00; N,
 6. 89.

実施例7

4' - (2-フェネチルカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメート

4' - ヒドロキシピフェニル - 4 - カルボン酸2 - フェネチルアミド (参考例10参照) 0. 5gのN, N-ジメチルホルムアミド10mLに溶かし溶液に、60%水素化ナトリウム (活性) 7. 6mgを加え1時間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド0. 37gを加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製 (展開液: クロロホルム: アセトン=10: 1) し、得られた結晶をメタノールから再結晶し、4' - (2-フェネチルカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメートの結晶0. 1gを得た。

m. p. 250°C以上

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 86 (2H, t, J=7. 9Hz), 3. 50 (2H, m), 7. 1-7. 4 (7H, m), 7. 80 (4H, m), 7. 92 (2H, m), 8. 08 (2H, s), 8. 64 (1H, m).

元素分析 (C₂, H₂, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 63. 62; H, 5. 08; N, 7. 07.
 分析値 (%) : C, 63. 96; H, 5. 10; N, 6. 96.

実施例8

4' - (4 - t - プチルベンジルカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメート

4' - ヒドロキシピフェニル - 4 - カルボン酸4 - t - プチルベンジルアミド (参考例11参照) 0. 5gのN, N-ジメチルホルムアミド10mLに溶かし溶液に、60%水素化ナトリウム (活性) 6. 6mgを加え1時間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド0. 32gを加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製 (展開液: クロロホルム: アセトン=10: 1) し、得られた結晶を酢酸エチルから再結晶し、4' - (4 - t - プチルベンジルカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメートの結晶0. 19gを得た。

m. p. 201-202°C

10
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 26 (9H, s), 4. 46 (2H, d, J=5. 9Hz), 7. 25 (2H, m), 7. 37 (4H, m), 7. 80 (4H, m), 7. 86 (2H, m), 8. 08 (2H, s), 9. 1 (1H, m).

元素分析 (C₂, H₂, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 65. 73; H, 5. 98; N, 6. 39.
 分析値 (%) : C, 65. 73; H, 5. 96; N, 6. 35.

実施例9

4' - (4 - t - プチルフェニルカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメート

4' - ヒドロキシピフェニル - 4 - カルボン酸4 - t - プチルフェニルアミド (参考例12参照) 0. 5gのN, N-ジメチルホルムアミド10mLに溶かし溶液に、60%水素化ナトリウム (活性) 6. 8mgを加え1. 5時間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド0. 32gを加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製 (溶出液: ヘキサン: 酢酸エチル=3: 1~2: 1) し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶し、4' - (4 - t - プチルフェニルカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメートの結晶0. 32gを得た。

m. p. 169-171°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 29 (9H, s), 7. 40 (4H, m), 7. 71 (2H, m), 7. 86 (4H, m), 8. 07 (4H, m), 10. 24 (1H, s).

元素分析 (C₂, H₂, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 65. 07; H, 5. 70; N, 6. 60.

分析値 (%) : C, 65. 16; H, 5. 91; N, 6. 31.

実施例10

4' - (ベンジルオキシカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメート

4' - ヒドロキシピフェニル - 4 - カルボン酸ベンジルオキシアミド (参考例13参照) 1. 0gのN, N-ジメチルホルムアミド10mLに溶かし溶液に、60%水素化ナトリウム (活性) 13. 8mgを加え1時間搅拌した。さらに氷冷下スルファモイルクロリド7. 24mgを加え、2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水、メタノールで洗浄した。得られた結晶をN, N-ジメチルホルムアミド-エタノール混合溶媒で2回再結晶して、4' - (ベンジルオキシカルバモイル) - ピフェニル - 4 - イル スルファメートの結晶3

5gを得た。

4mgを得た。

m. p. 212-214°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 4.95 (2H, s), 7.3-7.6 (7H, m), 7.81 (6H, m), 8.05 (2H, s), 11.81 (1H, s).

元素分析 (C₂, H, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 60.29; H, 4.55; N, 7.03

分析値 (%) : C, 60.56; H, 4.68; N, 6.98

実験例11

4'-(ベンジルメチルカルバモイル)-ビフェニル-4'-イル スルファメート

4'-(ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸)ベンジルメチルアミド(参考例17参照)0.41gのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)62mgを加え1.5時間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド300mgを加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製(展開液:クロロホルム:アセトン=20:1)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、4'-(ベンジルメチルカルバモイル)-ビフェニル-4'-イル スルファメートの結晶170mgを得た。

m. p. 189-190°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.90 (3H, s), 4.4-4.8 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.54 (2H, m), 7.77 (4H, m), 8.05 (2H, s).

元素分析 (C₂, H, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 63.62; H, 5.08; N, 7.07

分析値 (%) : C, 63.57; H, 5.12; N, 7.02

実験例12

4'-(4-*t*-ブチルベンジル)メチルカルバモイル)-ビフェニル-4'-イル スルファメート

4'-(ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸)(4-*t*-ブチルベンジル)メチルアミド(参考例19参照)

0.44gのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、冰冷下60%水素化ナトリウム(油性)52mgを加え30分間搅拌した。さらに冰冷下スルファモイルクロリド277mgを加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を薄層ク

50

ロマトグラフィーで精製(展開液:クロロホルム:アセトン=20:1)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、4'-(4-*t*-ブチルベンジル)メチルカルバモイル)-ビフェニル-4'-イル スルファメートの結晶0.21gを得た。

m. p. 193-194°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.63 (9H, s), 4.23 (3H, s), 5.7-6.1 (2H, m), 8.4-8.7 (2H, m), 8.73 (4H, m), 8.89 (2H, m), 9.11 (4H, m), 9.38 (2H, s).

実験例13

4'-(ベンジルブチルカルバモイル)-ビフェニル-4'-イル スルファメート

4'-(ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸)ベンジルブチルアミド(参考例21参照)0.5gのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)64mgを加え30分間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド0.32gを加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製(展開液:クロロホルム:アセトン=20:1)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶し、4'-(ベンジルブチルカルバモイル)-ビフェニル-4'-イル スルファメートの結晶110mgを得た。

m. p. 137-138°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.6-1.7 (7H, m), 3.19 (2H, m), 4.4-4.8 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.51 (2H, m), 7.77 (4H, m), 8.03 (2H, s).

元素分析 (C₂, H, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 65.73; H, 5.98; N, 6.39

分析値 (%) : C, 65.59; H, 6.02; N, 6.33

実験例14

4'-(4-*t*-ブチルベンジル)オクチルカルバモイル)-ビフェニル-4'-イル スルファメート

4'-(ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸)4-*t*-ブチルベンジルオクチルアミド(参考例22参照)0.47gのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)48mgを加え1時間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド0.23gを加え、室温で1時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下

13

に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製（溶出液：ヘキサン：酢酸エチル=1:1）し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶し、 4° -[(4-1-ブチルベンジル)オクチルカルバモイル]-ビフェニル-4-イルスルファメートの結晶0.28gを得た。

m.p. 114-117°C

1 H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.7-1.6 (24H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 4.4-4.8 (2H, m), 7.1-7.4 (6H, m), 7.50 (2H, m), 7.77 (4H, m), 8.08 (2H, s).

元素分析 (C, H, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 69.78; H, 7.69; N,

5.09

分析値 (%) : C, 69.90; H, 7.71; N,

4.89

実施例15

4° -〔スルファモイルオキシ〕-ビフェニル-4-カルボン酸

4° -ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸2.0gのN,N-ジメチルホルムアミド60mL溶液に、60%水素化ナトリウム(活性)0.78gを加え30分間搅拌した。さらにスルファモイルクロリド4.8gを加え、室温で一夜搅拌した。反応混合物を2Lの水に注ぎ、析出した結晶をろ取り、水洗した。得られた結晶をメタノールから再結晶し、 4° -〔スルファモイルオキシ〕-ビフェニル-4-カルボン酸の結晶0.75gを得た。

m.p. 250°C以上

1 H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.40 (2H, m), 7.82 (4H, m), 8.02 (4H, m), 12.97 (1H, br).

元素分析 (C, H, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 53.24; H, 3.78; N,

4.78

分析値 (%) : C, 53.49; H, 3.91; N,

4.68

実施例16

4° -〔IRS-ヒドロキシエチル〕-ビフェニル-4-イルスルファメート

4° -アセチルビフェニル-4-イルスルファメート(実施例1参照)0.25gのメタノール20mL溶液に、水素化ホウ素ナトリウム16mgを加え室温で1時間搅拌し、さらに水素化ホウ素ナトリウム10mg加え30分間搅拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に、水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル溶液を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーで精製(展開液:クロロホルム:メタノール

50

14

=50:1)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶し、 4° -〔IRS-ヒドロキシエチル〕-ビフェニル-4-イルスルファメートの結晶9.0mgを得た。

m.p. 148-149°C

1 H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 4.76 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=4.2Hz), 7.34 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.59 (2H, m), 7.71 (2H, m), 8.00 (2H, s).

元素分析 (C, H, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 57.32; H, 5.15; N,

4.77

分析値 (%) : C, 57.34; H, 5.20; N,

4.77

実施例17

4° -〔2-(4-1-ブチルフェニル)-IRS-ヒドロキシエチル〕-ビフェニル-4-イルスルファメート

29 4° -〔2-(4-1-ブチルフェニル)-アセチル〕-ビフェニル-4-イルスルファメート(実施例2参照)0.25gのメタノール20mL溶液に、水素化ホウ素ナトリウム42mgを加え室温で1時間搅拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル溶液を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から再結晶し、

30 4° -〔2-(4-1-ブチルフェニル)-IRS-ヒドロキシエチル〕-ビフェニル-4-イルスルファメートの結晶0.16gを得た。

m.p. 230°C付近分解

1 H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.26 (9H, s), 2.87 (2H, m), 4.8 (1H, m), 5.28 (1H, d, J=4.9Hz), 7.15 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.74 (2H, m), 8.04 (2H, s).

元素分析 (C, H, N, O, Sとして)

計算値 (%) : C, 67.74; H, 6.40; N,

3.29

分析値 (%) : C, 67.81; H, 6.51; N,

3.21

実施例18

4° -〔2-(4-1-ブチルフェニル)-IRS-ヒドロキシ-1-メチルエチル〕-ビフェニル-4-イルスルファメート

4° -〔2-(4-1-ブチルフェニル)-IRS-ヒドロキシ-1-メチルエチル〕-ビフェニル-4-オ-

ル(参考例23参照)0.5gのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、60%水素化ナトリウム(油性)6.6mgを加え1時間攪拌した。さらにスルファモイルクロリド0.32gを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1)し、得られた結晶をシクロヘキサン-酢酸エチル混合溶液から再結晶し、4'-[2-(4-1-ブチルフェニル)-1RS-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-ビフェニル-4-イルスルファメートの結晶30mgを得た。

m.p. 158°C付近分解

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.24(9H, s), 1.37(3H, s), 2.92(2H, s), 5.05(1H, s), 7.04(2H, m), 7.26(2H, m), 7.35(2H, m), 7.58(4H, m), 7.74(2H, m), 8.05(2H, s).

元素分析(C₂₁H₂₂NO₂Sとして)

計算値(%): C, 68.31; H, 6.65; N, 3.19

分析値(%): C, 68.16; H, 6.76; N, 3.04

参考例1

1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-エタノン
4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸3.4gのテトラヒドロフラン7mL溶液に、氷冷下1.4Mメチルリチウムエーテル溶液を90mL滴下し2時間攪拌し、さらに室温で一夜攪拌した。反応混合物に氷冷下塩化アンモニウム水溶液を加え、1N塩酸でpH3に調整し、酢酸エチルで抽出し2回水洗した。その後醇和炭酸水素ナトリウム水溶液次いで塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣をメタノールで洗滌して、1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-エタノンの結晶1.01gを得た。m.p. 210~211°C

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 2.57(3H, s), 6.86(2H, m), 7.58(2H, m), 7.72(2H, m), 7.96(2H, m), 9.69(2H, s).

元素分析(C₁₂H₁₂O₂として)

計算値(%): C, 79.22; H, 5.70

分析値(%): C, 79.15; H, 5.72

参考例2

4'-メトキシメトキシビフェニル-4-カルボン酸
4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸2.0gのN,N-ジメチルホルムアミド300mL溶液に、60

%水素化ナトリウム(油性)4.5gを加え30分間攪拌した。次に反応混合物にメトキシメチルクロリド9.0gを加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を酢酸エチルで溶解し、水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を水150mL、ジオキサン300mLの混合溶液に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液6.0mLを加えて90°Cで3時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1N塩酸でpH5に調整し酢酸エチルで抽出した。不溶物をろ取後得られた酢酸エチル溶液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下に乾固して、4'-メトキシメトキシビフェニル-4-カルボン酸19.6gを得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ 3.53(3H, s), 5.25(2H, s), 7.16(2H, m), 7.59(2H, m), 7.68(2H, m), 8.17(2H, m).

参考例3

4'-メトキシメトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル(ビリジン-2-イル)アミド

4'-メトキシメトキシビフェニル-4-カルボン酸(参考例2参照)3.0g, 2-(メチルアミノ)ビリジン1.1g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物1.7gのN,N-ジメチルホルムアミド60mL溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロビル)カルボジミド2.2gを加え90°Cで4時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム:メタノール=100:1)し、4'-メトキシメトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル(ビリジン-2-イル)アミド2.9gを得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ 3.51(3H, s), 3.62(3H, s), 5.22(2H, s), 6.88(1H, m), 7.08(3H, m), 7.47.6(7H, m), 8.48(1H, m).

参考例4

2-(4-1-ブチルフェニル)-1-(4'-メトキシメトキシビフェニル-4-イル)-エタノン

マグネシウム0.27gのエーテル10mL懸濁溶液に4-1-ブチルベンジルブロミド2.58gのエーテル5mL溶液を滴下し、アルゴン雰囲気下室温で30分間攪拌した。得られた反応混合物を、ドライアイス-アセトン浴で冷却下、4'-メトキシメトキシビフェニル-4-カルボン酸メチル(ビリジン-2-イル)アミド(参考例3参照)2.9gのテトラヒドロフラン200mL溶液に滴下し、3時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

得られた酢酸エチル溶液を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=3:1)し、2-(4-1-ブチルフェニル)-1-(4'-メトキシメトキシビフェニル-4-イル)-エタノン0.36gを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.32 (9H, s), 3.53 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.25 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.62 (4H, m), 8.09 (2H, m).

参考例5

2-(4-1-ブチルフェニル)-1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-エタノン

2-(4-1-ブチルフェニル)-1-(4'-メトキシメトキシビフェニル-4-イル)-エタノン(参考例4参照)0.85gをメタノール10mL、酢酸エチル30mLの混合溶媒に溶解し、4N塩酸(酢酸エチル溶液)を3mL加え室温で一夜搅拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、2回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固し、2-(4-1-ブチルフェニル)-1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-エタノン0.78gを得た。一部をメタノールから再結晶して得られた物は、以下の物性を示した。

m.p. 153-155°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.26 (9H, s), 4.33 (2H, s), 6.88 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.59 (2H, m), 7.74 (2H, m), 8.07 (2H, m), 9.74 (1H, s).

元素分析(C₁₂H₁₄O₂として)

計算値(%): C, 83.69; H, 7.02

分析値(%): C, 83.31; H, 7.04

参考例6

1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-ペンタン-1-オノン

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸5.0gのテトラヒドロフラン200mL溶液に、氷冷下、アルゴン雰囲気下1.6Mn-ブチルリチウム ヘキサン溶液4.4mLを滴下し、4時間搅拌した。反応混合物に、塩酸アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=5:2)し、1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-ペンタン-1-オノン2.7gを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.42 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=7.2H

z), 5.06 (1H, s), 6.92 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.63 (2H, m), 8.00 (2H, m).

参考例7

1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-ヘプタン-1-オノン

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸5.0gのテトラヒドロフラン200mL溶液に、氷冷下、アルゴン雰囲気下2.5%n-ヘキシリチウム ヘキサン溶液3.5mLを滴下し、30分間搅拌した。反応混合物に、塩酸アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=5:1~5:2)し、1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-ヘプタン-1-オノン1.2gを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.89 (3H, m), 1.1-1.5 (6H, m), 1.78 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=7.3Hz), 5.1 (1H, br), 6.94 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.62 (2H, m), 8.01 (2H, m).

参考例8

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸エチルアミド

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸1.0gのジオキサン10mL溶液に、1-ヒドロキシベンジトリアゾール-水和物0.67g、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボシミド1.07gを加え、室温で1時間搅拌した。さらにエチルアミン(70%水溶液)0.32gを加え、室温で18時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水洗、さらに塩水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム:メタノール=10:1)し、ジオキサン-ヘキサン混合溶液から再結晶して4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸エチルアミド0.74gを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 3.53 (2H, m), 6.92 (1H, m), 6.95 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.59 (2H, m), 7.81 (3H, m).

参考例9

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸オクチルアミド

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸5.0gのN,N-ジメチルホルムアミド50mL溶液に、氷冷

19

下1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物1. 07 g. 塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド5. 4 gを加えた。さらにオクチルアミン3. 9 gを加え、室温で6時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに水で洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣をメタノールから再結晶し、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸オクチルアミド3. 14 gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0. 86 (3 H, t, J=6. 9 Hz), 1. 27 (10H, m), 1. 52 (2H, m), 3. 2 (2H, t, J=6. 9 Hz), 6. 86 (2H, m), 7. 56 (2H, m), 7. 66 (2H, m), 7. 87 (2H, m), 8. 40 (1H, d, J=5. 6 Hz), 9. 61 (1 H, brs).

参考例10

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸2-フェニルアミド

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸1. 3 g, 2-フェニルアミン0. 74 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物0. 93 gのN, N-ジメチルホルムアミド30 mL溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド1. 17 gを加え90°Cで3時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を酢酸エチル-メタノール混合溶媒から再結晶して、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸2-フェニルアミド0. 94 gを得た。

m. p. 217-218°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 85 (2 H, t, J=7. 9 Hz), 3. 50 (2H, m), 6. 87 (2H, m), 7. 1-7. 4 (5H, m), 7. 56 (2H, m), 7. 66 (2H, m), 7. 86 (2H, m), 8. 58 (1H, m), 9. 66 (1 H, s).

元素分析 (C₂, H₂, NO₂として)

計算値(%) : C, 79. 47, H, 6. 03; N,

4. 41

分析値(%) : C, 79. 56; H, 6. 02; N,

4. 48

参考例11

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸4-1-ブチルベンジルアミド

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸0. 8 g, 4-1-ブチルベンジルアミン0. 61 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物0. 57 gのN,

19

N-ジメチルホルムアミド30 mL溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド0. 71 gを加え90°Cで3時間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム:メタノール=100:1)し、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸4-1-ブチルベンジルアミド1. 0 gを得た。一部を酢酸エチルから再結晶して得られた物は、以下の物性を示した。

m. p. 180-181°C

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 26 (9 H, s), 4. 44 (2H, d, J=6. 0 Hz), 6. 87 (2H, m), 7. 24 (2H, m), 7. 35 (2H, m), 7. 57 (2H, m), 7. 68 (2 H, m), 7. 93 (2H, m), 9. 0 (1H, m), 9. 66 (1H, s).

元素分析 (C₂, H₂, NO₂として)

計算値(%) : C, 80. 19; H, 7. 01; N,

3. 90

分析値(%) : C, 80. 22; H, 7. 00; N,

3. 91

参考例12

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸4-1-ブチルフェニルアミド

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸2. 0 g, 4-1-ブチルアニリン1. 4 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物1. 71 gのN, N-ジメチルホルムアミド20 mL溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド2. 15 gを加え室温で3日間搅拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=2:1~1:1)し、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸4-1-ブチルフェニルアミド2. 0 gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 29 (9 H, s), 6. 89 (2H, m), 7. 37 (2H, m), 7. 60 (2H, m), 7. 73 (4H, m), 8. 01 (2H, m), 9. 69 (1H, s), 10. 18 (2H, s).

参考例13

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸 ベンジルオキシアミド

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸3. 0 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールー水和物1. 0 gのN, N-ジメチルホルムアミド45 mL溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

21

カルボシミド3. 21 gを加えた。さらに塩酸ベンジルオキシアミン2. 46 g、トリエチルアミン9 mLを加え室温で一夜搅拌した。反応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣をエーテルで洗浄し、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジルオキシアミド3. 14 gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 4. 94 (2H, s), 6. 86 (2H, m), 7. 3-7. 5 (5H, m), 7. 56 (2H, m), 7. 67 (2H, m), 7. 79 (2H, m), 9. 64 (1H, b r).

参考例14

ベンジル 4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボキシレート

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸1.5 gとベンジルプロミド1.8 mLのN, N-ジメチルホルムアミド1.50 mL溶液に、炭酸カリウム2.4 gを加え室温で1日間搅拌した。反応混合物を冰水1 Lに注ぎ、析出した結晶をろ取した。得られた結晶をクロロホルムに溶解し水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣をメタノールで洗浄しベンジル4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボキシレート18. 8 gを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 5. 13 (2H, s), 5. 39 (2H, s), 7. 07 (2H, m), 7. 2-7. 7 (10H, m), 7. 60 (4H, m), 8. 12 (2H, m).

参考例15

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボニルクロリド

ベンジル 4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボキシレート(参考例14参照)18. 8 gを水20 mL、ジオキサン40 mLの混合溶液に溶解し、8 N水酸化ナトリウム水溶液50 mLを加え100°Cで一夜加热搅拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶解し、1 N塩酸をpH 3に調整後、析出した結晶をろ取し、水洗、アセトン洗浄して粗結晶1.5 gを得た。得られた粗結晶2. 58 gに塩化チオニル1.0 mLを加え、2時間加热還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、析出している結晶をろ取して4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボニルクロリド2. 5 gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 5. 15 (2H, s), 7. 10 (2H, m), 7. 2-7. 6 (5H, m), 7. 7-7. 8 (4H, m), 7. 96 (2H, m).

参考例16

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸ベ

22

ンジルメチルアミド

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボニルクロリド(参考例15参照)1 g、トリエチルアミン0. 62 gのテトラヒドロフラン3.0 mL溶液に、N-メチルベンジルアミン0. 41 gを加え、室温で一夜搅拌した。反応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。1 N塩酸で洗浄、水洗後、得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム)し、4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジルメチルアミド0. 95 gを得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2. 8-3. 2 (3H, m), 4. 5-4. 9 (2H, m), 5. 13 (2H, s), 7. 07 (2H, m), 7. 1-7. 7 (16H, m).

参考例17

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジルメチルアミド

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジルメチルアミド(参考例16参照)0. 45 gをメタノール5.0 mL、ジオキサン5.0 mLの混合溶液に溶解し、10%バラシウム炭素(50%含水)15.0 mgを加えて、常圧で一夜接触還元した。反応混合物をろ取し、減圧濃縮して、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸ベンジルメチルアミド0. 41 gを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2. 8-3. 2 (3H, m), 4. 5-4. 9 (2H, m), 6. 85 (2H, m), 7. 1-7. 7 (12H, m). 参考例18

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸(4-1-ブチルベンジル)メチルアミド

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボニルクロリド(参考例15参照)1. 2 g、トリエチルアミン0. 41 gのテトラヒドロフラン3.0 mL溶液に、(4-1-ブチルベンジル)メチルアミン0. 72 gのテトラヒドロフラン1.0 mL溶液を滴下し、室温で3時間搅拌した。反応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。1 N塩酸で洗浄し、得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム)し、4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸(4-1-ブチルベンジル)メチルアミド1. 2 gを得た。

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1. 34 (9H, s), 2. 8-3. 2 (3H, m), 4. 4-4. 8 (2H, m), 5. 12 (2H, s), 7. 05 (2H, m), 7. 1-7. 6 (15H, m).

参考例19

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸(4-1-ブチルベンジル)メチルアミド

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸

(4-*t*-ブチルベンジル)メチルアミド(参考例18参照)0.6gをメタノール50mL、ジオキサン50mLの混合溶液に溶解し、10%パラジウム炭素120mgを加えて、常圧で5時間接触還元した。反応混合物をろ取り、減圧濃縮して、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸(4-*t*-ブチルベンジル)メチルアミド0.45gを得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 1.32(9H, s), 2.8-3.2(3H, m), 4.4-4.8(2H, m), 6.82(2H, m), 7.0-7.4(3H, m), 7.38(4H, m), 7.48(4H, m).

参考例20

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸ベニジルブチルアミド

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボニルクロリド(参考例15参照)1g、トリエチルアミン0.62gのテトラヒドロフラン30mLに溶解し、N-ブチルベンジルアミン0.56g加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を水水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。1N塩酸で洗浄、水洗後、得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム)し、4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸ベニジルブチルアミド1.02gを得た。

¹H NMR(CDCl₃) : δ 0.6-1.8(7H, m), 3.1-3.6(2H, m), 4.5-4.9(2H, m), 5.14(2H, s), 7.07(2H, m), 7.1-7.7(16H, m).

参考例21

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸ベニジルブチルアミド

4'-ベンジルオキシビフェニル-4-カルボン酸ベニジルブチルアミド(参考例20参照)0.6gをメタノール30mL、ジオキサン30mLの混合溶液に溶解し、10%パラジウム炭素0.15gを加えて、常圧で一夜接触還元した。反応混合物をろ取り、減圧濃縮して、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸ベニジルブチルアミド0.5gを得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 0.6-1.7(7H, m), 3.22(2H, m), 4.4-4.8(2H, m), 6.85(2H, m), 7.1-7.5(7H, m), 7.53(2H, m), 7.64(2H, m), 9.61(1H, s).

参考例22

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸4-*t*-ブチルベンジルオクチルアミド

4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸1.5g、4-*t*-ブチルベンジルオクチルアミン1.9g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物1.07gのN,N-ジメチルホルムアミド20mL溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボン酸イミド1.34gを加え60°Cで一夜加热搅拌した。反応混合物を冰水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、4回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下に乾固した。得られた残渣を中圧カラムクロマトで精製(溶出液:クロロホルム:メタノール=100:1)し、4'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸4-*t*-ブチルベンジルオクチルアミド0.47gを得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 0.6-1.7(24H, m), 3.0-3.4(2H, m), 4.4-4.8(2H, m), 6.85(2H, m), 7.0-7.5(6H, m), 7.52(2H, m), 7.63(2H, m), 9.63(1H, s).

参考例23

4'-[2-(4-*t*-ブチルフェニル)-1RS-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-ビフェニル-4-オール

マグネシウム0.68mgのエーテル30mL懸濁溶液に4-*t*-ブチルベンジルブロミド7.2gのエーテル10mL溶液を滴下し、アルゴン雰囲気下室温で30分間搅拌した。更に氷冷1-(4'-ヒドロキシビフェニル-4-イル)-エタノン2.1gのテトラヒドロフラン100mL溶液を滴下し、2時間搅拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出。2回水洗した。得られた酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧下に乾固し、得られた残渣をヘキサンで洗浄し、メタノールから再結晶して、4'-[2-(4-*t*-ブチルフェニル)-1RS-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-ビフェニル-4-オールの結晶1.7gを得た。

m.p. 158°C付近分解

¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 1.23(9H, s), 1.35(3H, s), 2.92(2H, s), 4.99(1H, s), 6.83(2H, m), 7.02(2H, m), 7.19(2H, m), 7.47(6H, m), 9.51(1H, s).

元素分析(C₂₃H₂₈O₂として)

計算値(%) : C, 83.29; H, 7.83

分析値(%) : C, 82.87; H, 7.99

(14)

特開2002-20362

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C206 AA02 AA03 CA12 JA11 NA14
ZA81 ZC11
4H006 AA01 AB20 AB27 AB28